

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 48/00, 47/30, 45/00, 35/76, 31/70, 9/20</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/59639</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月25日(25.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02546</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月17日(17.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/153912 1998年5月19日(19.05.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.)[JP/JP] 〒841-0017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 Saga, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 谷田宣文(TANIDA, Norifumi)[JP/JP] 後藤 武(GOTO, Takeshi)[JP/JP] 青木 潤(AOKI, Jun)[JP/JP] 〒305-0856 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 葛和清司, 外(KUZUWA, Kiyoshi et al.) 〒102-0083 東京都千代田区麹町3丁目2番地 相互麹町第一ビル 葛和国際特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: SOLID PREPARATIONS FOR ORAL ADMINISTRATION OF DRUGS RELATING TO GENES</p> <p>(54)発明の名称 遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤</p> <p>(57) Abstract Solid preparations for oral administration of drugs relating to genes consisting of a core containing a drug relating to genes with a coating not disintegrated in the small intestine, which can be easily tabletted, remain stable during the preparation process and can be efficiently absorbed in the digestive tract.</p>		

## (57)要約

打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で効率よく吸収される、遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤遺伝子関連医薬を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

## 明 細 書

## 遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤

## 技術分野

本発明は、遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤に関する。

遺伝子関連医薬は、有用な薬剤として種々開発されてきているが、これを経口投与固形製剤として製造しようとする場合、遺伝子関連医薬の吸湿性と吸湿後の粘着性の高さのため混合粉体の流動性が悪くなり、打錠障害を引き起こしたり、またその配合量が増えた場合、崩壊性の良い錠剤の作製が困難となったり、さらに製剤過程における遺伝子関連医薬の安定性を保つことが非常に困難であるなどの問題があり、また仮に経口投与固形製剤が製造できたとしても、遺伝子関連医薬は消化管内では非常に不安定なため消化管内で容易に分解されてしまうなど、経口投与に適する固形製剤の開発が一般に困難とされている。

## 背景技術

一方、一般的な経口投与固形製剤の開発においては、小腸で分解を受けるために活性が損なわれ易い薬物を、蛋白分解酵素活性が著しく低い大腸に送達させて吸収させようとする試みが近年種々なされている。その例としては、本発明者らによる大腸などの下部消化管に対する特異性が高い、主として蛋白性、ポリペプチド性医薬用の経口製剤（国際出願公開WO 94/10983号）などが挙げられる。しかしながら、遺伝子関連医薬としては、上記のような理由からこれまで実用的かつ効果的な経口投与固形製剤は開発されていない。

## 発明の概要

従って、本発明の課題は、遺伝子関連医薬において前記の従来技術における問題点を解消し、実用的かつ効果的な経口投与固形製剤を提供することにある。より具体的には、打錠作製が容易で製剤過程において安定であり、かつ消化管内で

効率よく吸収される遺伝子関連医薬の経口投与固形製剤を提供することにある。

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意研究を重ねる中で、遺伝子関連医薬に対してもペプチド性医薬品に対すると同様に、小腸と比較して大腸内での分解活性が著しく低いことを見だし、かかる知見に基づきさらに研究を続けた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤に関する。

また、本発明は、遺伝子関連医薬と結合剤、糖類、崩壊剤、賦形剤等を適宜含む添加剤との混合粉体を打錠して核を形成し、その外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆してなる経口投与固形製剤に関する。

さらに本発明は以下の態様を包含するものである。

遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10の割合で混合し製造することを特徴とする、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40重量%の範囲内にある、前記経口投与固形製剤。

崩壊剤がクロスビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム

、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、前記経口投与固形製剤。

糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、前記経口投与固形製剤。

賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、前記経口投与固形製剤。

結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、前記経口投与固形製剤。

キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC(酵母人工染色体)、クロモゾーム、アプタマー、ファージからなる、前記経口投与固形製剤。

かくして本発明の経口投与固形製剤により、前記の課題は一挙に解決された。

#### 好適態様の詳細な説明

本発明において、利用可能な遺伝子関連医薬としては、DNA、RNA及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリプルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド(TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド等があげられる。キャリアとして用いられるものにはカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージ等があげられる。

具体的には、局所治療用として、大腸炎治療を目的とした場合、TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ )、ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule-1)、COX-2 (Cyclooxygenase-2)、IL-1 (Interleukin-1)、IL-6 (Interleukin-6)、IL-8 (Interleukin-8) 等の抑制系の遺伝子医薬またはIL-2 (Interleukin-2)、IL-10 (Interleukin-10) 等の発現系の遺伝子医薬があげられる。大腸癌治療を目的とした場合、ICAM-1、COX-2、TGF- $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ ) 等の抑制系の遺伝子医薬またはINF- $\gamma$  (Interferon- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$ 、APC (Adenomatous Polyposis Coli)、p53、MCC (Mutated in Colorectal Carcinoma)、DCC (deleted in colorectal carcinomas) 等の発現系の遺伝子医薬があげられる。また、全身性疾患の治療を目的とした場合、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、COX-2、IL-1、IL-6、HIV (human immunodeficiency virus)、胆汁酸トランスポーター、小腸の各種トランスポーター等の抑制系の遺伝子医薬、INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、G-CSF (顆粒球コロニー刺激因子)、GM-CSF (顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、グルコーストランスポーター、LHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン)、カルシトニン等の発現系の遺伝子医薬があげられる。

また本発明において、上記の添加剤は、混合粉体の流動性、錠剤の崩壊性、製造時の安定性等を考慮して適宜の材料と適宜の配合量が選択される。

以下に本製剤の態様をその製造法に従って記述するが、本発明がこれに限定されるものでないことはいふまでもない。

まず、遺伝子関連医薬と結合剤または遺伝子関連医薬と結合剤と賦形剤を瑪瑙

乳鉢、ジェットミル、ピンミル、ボールミル等の適当な微粉碎機を用いて混合粉碎する。

ここにおいて、利用可能な結合剤としては、結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HPC，信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロース等があげられ、好ましくは結晶セルロースが用いられる。

また賦形剤としては、軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム（水酸化アルミニウムマグネシウム）、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖等があげられ、好ましくは軽質無水ケイ酸が用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤の配合割合は5～40重量%、好ましくは10～25重量%であり、同じく賦形剤の配合割合は0.1～15重量%、好ましくは1～5重量%であり、さらに同じく遺伝子関連医薬の配合割合は0.1～50重量%、好ましくは5～30重量%である。

一方、遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合は混合粉体の流動性、製剤の崩壊性及び打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.2～1：5、好ましくは1：0.5～1：2である。同様の観点から、遺伝子関連医薬、結合剤及び賦形剤の配合割合は1：0.2：0.01～1：5：1、好ましくは1：0.5：0.02～1：2：0.05である。

次に、得られた混合粉碎品に糖類、崩壊剤を加えて混合し、ステアリン酸マグネシウムを加えて適当な打錠機を用いて打錠する。

ここで利用可能な糖類としては、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び2糖類または、セル

ロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体があげられ、好ましくは乳糖が用いられる。

また崩壊剤としては、クロスボビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（商品名；L-HP C，信越化学工業（株））、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトール等があげられ、好ましくはクロスボビドンが用いられる。

遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤の配合割合は2～25重量%、好ましくは5～15重量%であり、同じく糖類の配合割合は20～60重量%、好ましくは30～50重量%である。遺伝子関連医薬の配合量に対する崩壊剤の配合割合は、消化管内で目的とする部位に到達するための適度の崩壊性を有し、かつ打錠性にとって好ましい範囲、具体的には1：0.05～1：10、好ましくは1：0.1～1：5の割合で混合する。崩壊剤としてのクロスボビドンの配合割合は、2.5～20重量%、好ましくは5～15重量%の範囲である。

次に、得られた素錠（核）はその表面に陽イオン性コポリマーをコーティングし、さらにその表面に陰イオン性コポリマーをコーティングする。コーティングは、該核が30℃～50℃に保たれた状態でコーティング溶液を連続的に噴霧することにより塗布する。陽イオン性コポリマー及び陰イオン性コポリマーによる重量増加は素錠重量の5～15重量%、好ましくは6～8重量%とする。

内層として用いられる陽イオン性ポリマーは、pH 6以下で溶解又は膨潤する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるアミノアルキルメタアクリレートコポリマー〔メタアクリル酸メチル、メタアクリル酸ブチル、メタアクリル酸ジメチルアミノエチルからなる共重合体、商品名：Eudragit E（オイドラギットE）、レーム社製〕、またはポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート



(商品名：AEA、三共社製)である。このポリマー層(内層)は、膜厚10～300 $\mu$ mの厚みと該固形薬剤重量の1～40重量%で用い、pH6以下の条件が続くとき速やかに該固形薬剤から活性物質が放出されるように調節される。この内層には、なめらかなコーティング皮膜が得られるような適当な可塑剤が好ましく用いられる。可塑剤としては、トリアセチン、クエン酸エステル及びポリエチレングリコール等が含まれる。また、結着防止剤としては、タルク、酸化チタン、リン酸カルシウム及び疎水性軽質無水ケイ酸等が含まれる。

外層として用いられる陰イオン性ポリマーは、pH5.5以上で容易に溶解する性質を持つ。有用なポリマーとしては、一般名であるメタアクリル酸コポリマーL〔メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit L100(オイドラギットL100)、レーム社製〕またはメタアクリル酸コポリマーS〔メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルからなる共重合体、商品名：Eudragit S(オイドラギットS)、レーム社製〕、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等が含まれる。該ポリマーは、該固形薬剤の1～40重量%で用いられる。

この製剤により、遺伝子関連医薬を、その活性を安定に保持して吸収することとができる下部消化管、とくに大腸に特異的に到達させることができ、また到達と同時に速やかに製剤は崩壊されるので、薬理活性物質である遺伝子関連医薬がその活性を損なうことなく該消化管に放出される。更に製造時には、粉体の流動性が損なわれることなく、安定して錠剤の打錠が可能となり、また製造時における遺伝子関連医薬の安定性も十分に保証できる。

### 実施例

以下、実施例を示し、この発明をより具体的に説明する。本発明がこれらの例によって制限されるものではないことはいうまでもない。

#### 実施例1

〈TNF $\alpha$  アンチセンスの作製〉

以下の表1に示した試薬を使用し、DNA Synthesyser Oligo Pilot II (ファルマシア社製)のヌクレオチド合成装置を用いて、5'-ATC ATg CT

T T C T g T g C T C A T - 3' の配列の T N F  $\alpha$  のアンチセンス (S 化 D N A) を合成した。

表 1

試薬	有効期限	メーカー	ロット番号	使用量 (ml)
アセトニトリル	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55383	9130
Detritylation	96.09.17	Pharmacia Biotech.	53968	7125
0.1M T-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111736061	70
0.1M A*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5071730051	27
0.1M C*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5081732061	44
0.1M G*-amidite	96.09.02	Pharmacia Biotech.	5111734061	27
Capping A	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55371	233
Capping B	96.09.16	Pharmacia Biotech.	55914	233
Oxidation	96.09.16	Pharmacia Biotech.	30465	4
Beaucage	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6049798021	460
Tetrazole	96.09.16	Pharmacia Biotech.	6042875041	621

得られた粗オリゴヌクレオチドを次にファルマシア社製 F P L C システムを用いて以下の条件で分離・精製した。最後に H P L C を用いて純度を確認したところ、100%の純度の T N F  $\alpha$  アンチセンス (S 化 D N A) が得られたことが確認された。

#### 〈T N F $\alpha$ アンチセンスの錠剤の作製〉

上記手順で製造した T N F  $\alpha$  アンチセンスを含む錠剤を以下の表 2 - 1 および表 2 - 2 の処方に従って製造した。まず、T N F  $\alpha$  アンチセンスと結晶セルロースまたは T N F  $\alpha$  アンチセンスと結晶セルロースと軽質無水ケイ酸を粉碎装置を用いて混合粉碎を行い、次にラクトース、クロスポビドンを加えて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径 7 mm、重量 2

0.0 mg の錠剤を製造した。

表 2 - 1

	①	②	③	④
TNF $\alpha$ アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	20	20	20
ラクトース	43	43	48	50.5
クロスボビドン	10	10	5	2.5
軽質無水ケイ酸	0	1	1	1
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

表 2 - 2

	⑤	⑥	⑦	⑧
TNF $\alpha$ アンチセンス	25	25	25	25
結晶セルロース	21	41	11	5
ラクトース	33	23	53	59
クロスボビドン	20	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	1	1	1	1

※表内の数値は全て重量部とする

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが 40℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。噴霧後、該

コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部
タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール 6000	0.7 重量部

最外層は、該コアが 40℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。

#### 比較例 1

〈TNF $\alpha$  アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF $\alpha$  アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF $\alpha$  アンチセンス、結晶セルロース、ラクトースをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径 7 mm、重量 200 mg の錠剤を製造した。

TNF $\alpha$ アンチセンス	26.5 重量部
結晶セルロース	21 重量部
ラクトース	51.5 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギット E	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが 50℃ に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は 14 mg であった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギット S	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部

タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール6000	0.7 重量部

最外層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

## 比較例2

### 〈TNF $\alpha$ アンチセンスの錠剤の作製〉

TNF $\alpha$  アンチセンスを含む錠剤を以下の処方に従って製造した。まず、TNF $\alpha$  アンチセンス、結晶セルロース、ラクトース、クロスボビドンをビニール袋にて混合し、最後にステアリン酸マグネシウムを加えて混合し打錠機を用いて直径7mm、重量200mgの錠剤を製造した。

TNF $\alpha$ アンチセンス	26.5 重量部
結晶セルロース	21 重量部
ラクトース	41.5 重量部
クロスボビドン	10 重量部
ステアリン酸マグネシウム	1 重量部

得られた該コアに以下のコーティングを施した。

オイドラギットE	7 重量部
エタノール	70 重量部
水	19.5 重量部
タルク	3.5 重量部

内部層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧することにより塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。噴霧後、該コアを乾燥し以下の溶液を更に塗布した。

オイドラギットS	7.0 重量部
エタノール	70.0 重量部
水	18.8 重量部
タルク	3.5 重量部
ポリエチレングリコール6000	0.7 重量部

最外層は、該コアが50℃に保たれた状態で上記の溶液を連続的に噴霧すること

により塗布した。該コアの重量増加は、錠剤は14mgであった。

#### 試験例 1

実施例 1 及び比較例 1、比較例 2 で作製した錠剤の崩壊性、含量均一性及び製造過程における混合粉体の流動性、粉体の打錠性を評価した。粉体の流動性については素錠重量のばらつきで、打錠性については2.0トン以下の打錠圧で作製した素錠の硬度、打錠時の粉体の臼杵への付着または錠剤のキャッピング、スティッキング、ラミネーション及びコーティング後の錠剤の割れ欠けにより評価した。

含量均一性試験は、10錠の錠剤を用いて第13局日本薬局方の含量均一性試験法に基づいて試験を行った。崩壊試験は日局崩壊試験機を用い、以下の条件で試験を行った。

##### 崩壊試験試験方法：

肉厚ビーカーに緩衝液 pH 7.5 を約 1 L 加えて、水温を約 39℃ に設定した崩壊試験器の浴槽内に設置した。バスケットに取り付けた 6 本の補助筒内に錠剤を 1 錠ずつ挿入し、更に錠剤の上に補助盤を挿入し、バスケットを懸垂棹に取り付けた。肉厚ビーカー内の緩衝液 pH 7.5 の水温が約 37℃ に保持されていることを確認後、試験を開始した。緩衝液 pH 7.5 で 4 時間バスケットを上下運動させた後、緩衝液 pH 5.5 でバスケットを上下運動させた。緩衝液 pH 5.5 に交換した時点から錠剤が崩壊するまでの時間を測定し記録した。錠剤崩壊の判定は、コーティング膜内側の粉体なくなり、補助盤の一部がバスケットと接触した時点とした。

#### 1. 緩衝液の作製

##### 緩衝液 pH 7.5：

塩化ナトリウム 63.09 g、リン酸二水素ナトリウム・二水和物 0.936 g、リン酸水素二ナトリウム・十二水和物 13.053 g をそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、pH 7.5 に調整後 6 L とした。

##### 緩衝液 pH 5.5：

塩化ナトリウム 63.09 g、3.5M 酢酸水溶液 3.6 mL、2M 酢酸ナトリウム水溶液 60 mL をそれぞれ量り取り、精製水を加えて溶解し、p

H 5. 5に調整後 6 Lとした。

試験結果を表 3 に示す；

1. 崩壊剤（クロスポビドン）配合の効果：

クロスポビドンを配合しないで作製した比較例 1 の製剤とクロスポビドンを配合した実施例 1－①の製剤の崩壊性を比較したところ、比較例 1 の製剤の崩壊性は極端に悪く、逆に実施例 1－①の製剤は良好な崩壊性を示した。

2. 混合粉碎の効果：

混合粉碎を製造過程で行った実施例 1－①と同処方で混合粉碎を行わなかった比較例 2 の打錠前の混合粉体の流動性を比較したところ、混合粉碎を行わなかった比較例 2 では極めて流動性が低かったのに対して、実施例 1－①では良好な流動性を示した。

3. 崩壊剤（クロスポビドン）の配合割合の検討：

クロスポビドンを 5～10 重量%の配合量で処方した実施例 1－①②③④⑤の錠剤の崩壊性を比較したところ、10 重量%以下では許容範囲内にあったが崩壊性はやや悪く、10 重量%の配合量としたものが最適な崩壊時間を示した。また、20 重量%の配合量（実施例 1－⑤）では打錠性が悪く、崩壊時間も逆に速すぎる傾向にあった。

4. 結合剤（結晶セルロース）の配合割合の検討：

結晶セルロースを 5～41 重量%の配合量で処方した実施例 1－①⑥⑦⑧の処方の流動性、打錠性を比較したところ、5 重量%では流動性がやや悪く、打錠性についても問題があった。最も適した流動性、打錠性を示したのは 20 重量%（実施例 1－①）処方であった。結晶セルロースの配合量を更に増量し 40 重量%とした処方（錠剤⑥）では打錠性が悪化する傾向にあった。

✕

表 3

	錠剤 番号	流動性	打錠性	崩壊性	含量均一試験 結果
実施例1	①	○	○	○	○
	②	○	○	△	○
	③	○	○	△	○
	④	○	○	×	○
	⑤	○	×	×	—
	⑥	○	△	○	○
	⑦	△	△	—	—
	⑧	×	×	—	—
比較例1		×	×	×	×
比較例2		×	×	△	×

※○：良好、△：許容範囲内にあるがやや問題あり、×：問題あり、—：未評価



## 請 求 の 範 囲

1. 遺伝子関連医薬を含む核を小腸では崩壊しないコーティングを施した下部消化管放出性の経口投与固形製剤。
2. 遺伝子関連医薬を含む核の外側に陽イオン性コポリマーからなる内層、陰イオン性コポリマーからなる外層を被覆した二重被覆構造を有する、請求項1に記載の経口投与固形製剤。
3. 遺伝子関連医薬を含む核に、添加剤として結合剤と崩壊剤と糖類を含む、請求項1または2に記載の経口投与固形製剤。
4. 遺伝子関連医薬と結合剤の配合割合が1 : 0.2 ~ 1 : 5 または遺伝子関連医薬、結合剤、賦形剤の配合割合が1 : 0.2 : 0.01 ~ 1 : 5 : 1 である、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
5. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる糖類の配合割合は20 ~ 60 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
6. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる崩壊剤が2 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 3 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
7. 遺伝子関連医薬の配合量に対して崩壊剤を1 : 0.05 ~ 1 : 10 の割合で混合し製造することを特徴とする、請求項1 ~ 3 及び6 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
8. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる賦形剤は0.1 ~ 15 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
9. 遺伝子関連医薬の核に含まれる遺伝子関連医薬が0.1 ~ 50 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
10. 遺伝子関連医薬を含む核に含まれる結合剤は5 ~ 40 重量%の範囲内にある、請求項1 ~ 4 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。
11. 崩壊剤がクロスポビドン、アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、カンテン末、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシエチル

メチルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、マンニトールである、請求項 1～3、6 及び 7 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 2. 糖類が、乳糖、果糖、白糖、グルコース、キシリトール、マルトース、マンニトール、ソルビトール等の単糖及び 2 糖類または、セルロース、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、デンプン、デキストリン、デキストラン、ペクチン、プルラン等の多糖類及びその誘導体である、請求項 1～3 及び 5 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 3. 賦形剤が軽質無水ケイ酸、エチルセルロース、カルメロース、カンテン、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、シクロデキストリン、デンプン、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロタルサイト、酸化チタン、酸化亜鉛、酸化マグネシウム、水酸化アルミナマグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、タルク、結晶セルロース、乳糖である、請求項 1～3 及び 8 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 4. 遺伝子関連医薬が、DNA、RNA 及びそれらを修飾した化合物及びそれらをキャリアと接合または結合した化合物からなる、請求項 1～3 及び 9 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 5. 結合剤が結晶セルロース、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カンテン、カルボキシビニルポリマー、カルメロース、ゼラチン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ペクチン、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、メチルセルロースである、請求項 1～3、10 及び 12 のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

1 6. キャリアがカチオン性のポリマー、カチオン性脂質、ウイルスベクター、ファージからなる、請求項 14 に記載の経口投与固形製剤。

1 7. 遺伝子関連医薬が、核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス、トリブ

ルヘリックスフォーミングオリゴヌクレオチド (TFO)、リボザイム、デコイ、プラスミド、コスミド、P1ファージ、YAC (酵母人工染色体)、クロモソーム、アダマー、ファージからなる、請求項1～3のいずれかに記載の経口投与固形製剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP99/02546

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl.<sup>6</sup> A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> A61K48/00, A61K47/30, A61K45/00, A61K35/76, A61K31/70, A61K9/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP, 6-510665, A (The United States of America), 1 December, 1994 (01. 12. 94), Claim 1 ; page 3, upper right column & US, 7747371, A & EP, 648271, A1 & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Abstract ; Claims ; page 4, line 20 to page 5, line 8 ; page 33, lines 6 to 15 & AU, 9744221, A	1 2-17
Y	WO, 94/10983, A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 26 May, 1994 (26. 05. 94), Claims ; page 1, lines 4 to 7 ; page 3, line 10 to page 4, line 5 ; Examples & AU, 9453768, A & EP, 667148, A1 & US, 5654004, A	2-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
29 July, 1999 (29. 07. 99)

Date of mailing of the international search report  
10 August, 1999 (10. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02546

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-176038, A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 8 July, 1997 (08. 07. 97), Claims ; Par. Nos. [0001] to [0003] & WO, 97/10840, A1 & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (Centre National de La Recherche Scientifique), 29 July, 1997 (29. 07. 97), Claims & FR, 2714383, A & EP, 737248, A1 & AU, 9513884, A & ZA, 9410367, A & NO, 9602707, A & FI, 9602693, A & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (Innovir Laboratories, Inc.), 6 August, 1996 (06. 08. 96), Claims & AU, 9466539, A & EP, 707638, A1 & US, 5714679, A & US, 5834186, A & WO, 94/13791, A	17
Y	JP, 8-505872, A (University Research Corp.), 25 June, 1996 (25. 06. 96), Claims & AU, 9459619, A & AU, 9883186, A & EP, 681482, A1 & US, 5854038, A & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (Boehringer Mannheim GmbH.), 20 May, 1997 (20. 05. 97), Claims & WO, 95/25800, A1 & EP, 674006, A1 & EP, 751999, A1 & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20 March, 1997 (20. 03. 97), Claims & EP, 850301, A2 & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 13 January, 1998 (13. 01. 98), Claims (Family: none)	17
Y	WO, 98/12336, A1 (DNAVEC Research Inc.), 26 March, 1998 (26. 03. 98), Refer to full text & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29 April, 1998 (29. 04. 98), Claims & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25 March, 1997 (25. 03. 97), Claims (Family: none)	17

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/02546

<b>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</b> Int. Cl <sup>6</sup> A 61 K 48/00, A 61 K 47/30, A 61 K 45/00, A 61 K 35/76, A 61 K 31/70, A 61 K 9/20		
<b>B. 調査を行った分野</b> 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>6</sup> A 61 K 48/00, A 61 K 47/30, A 61 K 45/00, A 61 K 35/76, A 61 K 31/70, A 61 K 9/20		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPIL (DIALOG), MEDLINE (STN)		
<b>C. 関連すると認められる文献</b>		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	J P, 6-510665, A (アメリカ合衆国), 1. 12月. 1994 (01. 12. 94), 請求項1, 第3頁右上欄, & US, 7747371, A, & EP, 648271, A1, & AU, 9225006, A & WO, 93/03769, A1,	1 2-17
X Y	WO, 98/11779, A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 要約, 特許請求の範囲, 第4頁第20行-第5頁第8行, 第33頁第6行-第15行, & AU, 9744221, A	1 2-17
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		
の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 29. 07. 99	国際調査報告の発送日 <b>10.08.99</b>	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 瀬下 浩	4 C 9736
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 94/10983, A1 (久光製薬株式会社), 26. 5月. 1994 (26. 05. 94), 特許請求の範囲, 第1頁第4行-第7行, 第3頁第10行-第4頁第5行, 実施例, & AU, 9453768, A, & EP, 667148, A1, & US, 5654004, A	2-17
Y	JP, 9-176038, A (久光製薬株式会社), 8. 7月. 1997 (08. 07. 97), 特許請求の範囲, 【0001】-【0003】, & WO, 97/10840, A1, & AU, 9676038, A	2-17
Y	JP, 9-507387, A (サントル・ナショナル・ド・ラ・ル シエルシュ・シャンティフィック), 29. 7月. 1997 (29. 07. 97), 特許請求の範囲, & FR, 2714383, A, & EP, 737248, A1, & AU, 9513884, A, & ZA, 9410367, A, & NO, 9602707, A, & FI, 9602693, A, & WO, 95/18223, A1	17
Y	JP, 8-507203, A (イノーバー ラボラトリーズ, イン コーポレイテッド), 6. 8月. 1996 (06. 08. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9466539, A, & EP, 707638, A1, & US, 5741679, A, & US, 5834186, A, & WO, 94/13791, A1	17
Y	JP, 8-505872, A (ユニバーシティ・リサーチ・コーポ レイション), 25. 6月. 1996 (25. 06. 96), 特許請求の範囲, & AU, 9459619, A, & AU, 9883186, A, & EP, 681482, A1, & US, 5854038, A, & WO, 94/16736, A1	17
Y	JP, 9-505084, A (ベーリンガー マンハイム ゲゼル シャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング), 20. 5月. 1997 (20. 05. 97), 特許請求の範囲, & WO, 95/25800, A1, & EP, 674006, A1, & EP, 751999, A1, & DE, 4410188, A1	17
Y	WO, 97/10334, A2 (IMMUSOL, Inc.), 20. 3月. 1997 (20. 03. 97), 特許請求の範囲, & EP, 850301, A2, & US, 5834440, A	17
Y	JP, 10-4973, A (住友製薬株式会社), 13. 1月. 1998 (13. 01. 98), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/12336, A1 (株式会社ディナベック研究所), 26. 3月. 1998 (26. 03. 98), 全文参照, & AU, 9743187, A	17
Y	EP, 383526, A1 (Hunan Medical University), 29. 4月. 1998 (29. 04. 98), 特許請求の範囲, & JP, 10-127288, A	17
Y	US, 5614503, A (Aronex Pharmaceuticals, Inc.), 25. 3月. 1997 (25. 03. 97), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	17